

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 60

Traitement
des épanchements purulents
(pleurésies et méningites)
à streptocoques par les sulfamides
chez l'enfant

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gabriel BACHET

Né le 27 Août 1912, à LA TALAUDIÈRE (Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

TRAITEMENT DES ÉPANCHEMENTS PURULENTS
(Pleurésies et Méningites)
A STREPTOCOQUES PAR LES SULFAMIDES
CHEZ L'ENFANT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 60

Traitement
des épanchements purulents
(pleurésies et méningites)
à streptocoques par les sulfamides
chez l'enfant

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gabriel BACHET

Né le 27 Août 1912, à LA TALAUDIÈRE (Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.
BÉRARD, COURMONT, GUIART, PIÉRY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	LERICHE (En mission)
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	X...
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	X...
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAU	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRA	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAUT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. REBATTU, *président* ; SEDALLIAN, *assesseur*.
JOSSERAND et MOUNIER-KUHN



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

Que ce modeste travail soit pour
eux un témoignage de ma gratitude
et de mon affection.

A MON FRERE

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU

Médecin des Hôpitaux de Lyon

En acceptant la présidence de cette thèse, il a acquis un titre de plus à notre reconnaissance.

Pendant un semestre où nous avons eu l'honneur d'être son externe à la Clinique d'O. R. L., il n'a cessé de nous prodiguer des conseils éclairés et bienveillants.

Qu'il soit assuré de notre sincère et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUNIER-KUHN

Il a bien voulu nous permettre
d'utiliser une de ses observations
personnelles.

Il nous fait l'honneur d'être notre
juge, qu'il soit assuré de notre re-
connaissance.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE
Médecin des Hôpitaux de Lyon

Pendant un semestre d'externat à l'Hôpital Debrousse, nous avons bénéficié de son enseignement si pratique et si près du malade.

Il n'a cessé de nous témoigner sa bienveillance. Il nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.

Tout notre respectueux dévouement lui est acquis.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PH. ROCHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE
MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVAUULT

A MES MAITRES DE LA FACULTE

TRAITEMENT DES ÉPANCHEMENTS PURULENTS (Pleurésies et Méningites) A STREPTOCOQUES PAR LES SULFAMIDES CHEZ L'ENFANT

CHAPITRE PREMIER

RAPPELS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX SUR LES SULFAMIDES

Depuis la découverte des arsénicaux par Ehrlich, les sulfamides ont marqué une étape capitale dans l'histoire de la chimiothérapie.

C'est à G. Domaiyk que revient l'honneur d'avoir étudié avec précision l'action antistreptococcique de la première molécule sulfamidée, préconisée comme thérapeutique. Domaiyk, Gmelin, Klee et Romer étudièrent en 1935 l'action de ces corps contre les infections streptococciques de l'animal.

En novembre 1935, Nitti et Bovet dans le laboratoire de M. Fourneau isolent dans la molécule complexe de l'azoïque la partie qu'ils croient essentielle et active. C'est le p. amino benzène sulfamide, corps qu'ils étudient sous le nom de 1162 F.

L'étude de ce corps particulièrement actif et polyvalent a été le point de départ de l'étude d'une mul-

titude de corps. Parmi eux, la plupart conservent dans leur molécule le groupe SO^2NH^2 ; ce sont les sulfamides, d'autres ne le conservent pas ; parfois même ces substances, tout en gardant une parenté avec les précédentes ne sont plus soufrées.

PRINCIPAUX CORPS UTILISÉS. — Le nombre des sulfamidés utilisés est infini. Nous n'étudierons ici que les principaux, utilisés dans la thérapeutique des épanchements purulents streptococciques de la plèvre et des méninges.

1° *Azoïques*. — Le premier représentant de cette série de produits est la sulfamido chrysoïdine (Prontosil) :

De ce corps dérivent :

Le Rubiazol II (M. Girard) qui est le carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Le Prontosil soluble, sel disodique du Prontosil buccal.

2° *Sulfamides*. — Ce terme désigne le para-amino-benzène-sulfamide (1162 F) spécialisé sous les noms de Septoplix, Lysococcine, Astreptine et autres.

Selon les substitutions opérées sur les groupes amine ou sulfamide on aura les corps suivants :

3° *Dérivés blancs de la sulfamide*. — a) Des substitutions effectuées sur le radical amine donnent les produits suivants :

— 46 R. P. dérivé benzylé (Septazine),

— 40 R. P. dérivé complexe (Soluseptazine).

b) Les substitutions effectuées sur le radical sulfamide ont donné naissance à divers corps :

- un disulfamide « sorte de combinaison entre deux molécules de 1162 F » Uliron ;
- un dérivé pyridinique, le 693 (Dagénan), et le Soludagénan, sel sodique de ce dernier.

c) Les sulfathiazols sont des corps où le noyau thiazol remplace le noyau pyridine du Dagénan :

- sulfathiazol méthylé ou 146 R. P. ;
- paraminobenzène sulfamide thiazol (Thiazomide) ou 2090 R. P. ou sulfathiazol, un dérivé sodé du thiazomide a été aussi obtenu.

4° *Corps non sulfamidés apparentés aux précédents.* — Divers corps non sulfamidés mais d'action voisine ont été expérimentés au laboratoire. Ce sont les sulfones dont le type est le Rodilone.

Etude pharmacodynamique

TOXICITÉ CHEZ L'ANIMAL.

Ces corps sont peu toxiques chez l'animal et les doses mortelles sont très fortes. C'est ainsi qu'en dose unique, pour tuer la moitié des animaux en expérience, 1 gr. 50 à 2 gr. par kg. sont nécessaires. Le chien, en employant le 1162 F, supporte sans troubles l'administration per os de 1 gr. par kg. de poids et par jour pendant au moins 7 jours (Wien).

Les animaux intoxiqués présentent des troubles divers, différents suivant les corps employés. Avec le

para-amino-benzène-sulfamide on peut observer les troubles suivants :

— dose unique massive : les animaux présentent des phénomènes d'excitation cérébrale (Molitor et Robinson, Mayer, Haljem) qui peuvent évoluer en deux phases : une phase de convulsion, puis de paralysie ;

— intoxication chronique : on constate une diminution de l'acide carbonique plasmatique avec en même temps une élévation du pH urinaire. Les troubles rénaux observés sont inconstants et ne consistent parfois qu'en une diminution momentanée de la filtration glomérulaire.

Par contre, l'expérimentation n'a jamais décélé de modifications de la formule sanguine ou de troubles réels dans la spermatogénèse comme certains auteurs l'ont signalé en clinique (Roland).

D'ailleurs, comme le signale Durel, l'expérimentation clinique est seule valable, car des produits peuvent paraître peu toxiques qui donneront en clinique, chez des malades sensibles, des incidents ; il convient pour des produits nouveaux de ne pas trop se fier aux chiffres de toxicité chez l'animal.

ACTIVITÉ IN VITRO. — Dans cette étude nous distinguerons l'action bactéricide (destruction des germes) de l'action bactériostatique (arrêt du développement des germes). Avec les sulfamides on obtient une action bactériostatique.

Ainsi, en juin 1936, M. Fourneau, M. et Mme Tréfonel, Nitti et Bovet montrèrent que le 1162 F empê-

chait le développement des moisissures. D'autres études montrèrent qu'au taux de 1/10.000^e dans une culture, le 1162 F exerce une action bactériostatique sur le streptocoque, le pneumocoque et le gonocoque.

En outre, cette action bactériostatique peut être augmentée par divers facteurs : élévation légère de la température, adjonction de sang à la culture. Parmi les sulfamides on a constaté que certains sont actifs *in vivo* et n'ont aucune action *in vitro*. On a observé *in vitro* que le 693 empêche le développement du pneumocoque et du streptocoque hémolytique dans le sang humain à des concentrations voisines de celles obtenues chez les malades (Fleming).

ACTION IN VIVO. — Certaines affections expérimentales telles que les septicémies à streptocoques se prêtent facilement à l'étude. Ainsi Mayer donne pour le streptocoque hémolytique le tableau suivant :

Streptocoques B hémolytiques.

Souche : Dig. 7.

Injection de 10.000 doses mortelles par voie sous-cutanée.

Médicaments administrés *per os* au moyen d'une sonde sous forme de suspension aqueuse additionnée de 2 % de gomme arabique en deux doses de 5 mmgr. ou 2 mmg. 5, une de suite après l'injection, la deuxième 24 heures plus tard.

Nombre d'essais : 9 ; souris utilisées : 406.

Survie moyenne et proportion de survie au vingt et unième jour :

Produits	Nombre de souris	Doses journalières en milligrammes par 20 grammes de souris	
		5	2,5
1162 F.	60	17,8 (83 %)	14,5 (63 %)
693	105	16,6 (73 %)	16,2 (73 %)
2040 RP.	30	13 (57 %)	15 (66 %)
Témoins	106	1,8 (0,9 %)	

Les effets observés sont variables suivant les souches utilisées, le degré d'infection, la modalité du traitement, la saison et le régime.

Sauf pour le sulfamidopyridine, les produits insolubles donnés per os sont habituellement plus actifs que les dérivés solubilisés administrés par voie musculaire ou veineuse.

De plus, ces corps n'agissent qu'avec un certain retard et ne prolongent pas leur action. Les humeurs des sujets qui ont reçu les sulfamides (sang, urine, liquide pleural) acquièrent des propriétés virulicides in vivo et plus encore pour le 1162 F que pour le dérivé azoïque (Hoare).

MÉCANISME D'ACTION.

Quelques hypothèses, souvent contradictoires, furent émises à ce sujet.

Dans les dérivés azoïques, on pense depuis Fourneau que c'est la molécule sulfamide qui est la partie essentielle, mais on n'admet pas que ces composés organiques du soufre soient des antiseptiques immédiats et directs; aussi, diverses hypothèses sont en

vue : hypothèses défendues par divers auteurs et entre lesquelles il est difficile de choisir.

1° Pour les uns, les sulfamides agissent en stimulant les forces de défense normales ;

2° Certains, comme Levaditi, admettent que le sulfamide affaiblit la vitalité du germe. Celui-ci est détruit secondairement par les forces de défense normales de l'organisme. Ainsi, les germes ne pouvant plus s'encapsuler (Levaditi), leur croissance serait gênée ;

3° Enfin, d'autres auteurs pensent qu'il y a transformation de la molécule en un corps directement actif par suite d'un processus d'oxydation (R. L. Mayer).

CIRCULATION DANS L'ORGANISME.

On peut, par des dosages chimiques, vérifier la présence de sulfamides dans les différentes humeurs de l'organisme humain. Ces dosages sont aisés, qu'il s'agisse du 693 ou du 1162 F. C'est ainsi que Durel, P. Hallpheim, P. Dubost et Mlle Alinne donnent pour le 693 les résultats suivants :

a) *Après administration d'une dose unique.* — La concentration du produit dans le sang croît pendant quelques heures, puis redescend peu à peu à zéro en deux ou trois jours. La courbe de l'élimination urinaire est superposable à celle-ci. Pour le liquide céphalo-rachidien la courbe a la même allure que dans le sang, mais un retard de 2 heures environ ; la concentration maxima n'est généralement que les trois

quarts de celle du sang. De plus, les variations sont importantes, d'un individu à l'autre et suivant la quantité absorbée.

b) *Après administration per os de doses répétées.*

— Avec des doses de 3 grammes pendant trois jours, 2 grammes pendant 3 jours, 1 gramme pendant 3 jours on a dans le sang (fonction rénale intacte):

— pendant que l'on donne 3 grammes, on retrouve 5 mgr. % le soir et 3 mgr. % le matin ;

— pendant que l'on donne 2 grammes, on retrouve 5 mgr. % le soir et 2 mgr. 5 % le matin ;

— pendant que l'on donne 1 gramme, on retrouve 6 mgr. % le soir et 3 mgr. % le matin ;

Pour une méningite, Moulonguet, Le Moyne et Durel donnent :

	Doses journalières per os		L. C. R. en mmgr. pour 100 cc.	Sang en mmgr. pour 100 cc.	Urines par 24 heures
	I.	M.			
21 décembre ..	9 gr.		8	1	»
22 décembre ..	3 gr.	1 gr.	8	11	»
23 décembre ..	3 gr.	0 gr. 75	9	12	3
24 décembre ..	4 gr.	»	»	»	2,70
25 décembre ..	3 gr.	»	»	7	3,90
26 décembre ..	1 gr. 50	0 gr. 50	»	»	2,75
27 décembre ..	»	1 gr.	1,80	4	1,25
28 décembre ..	»	0 gr. 50	»	»	»
29 décembre ..	»	0 gr. 50	»	0 gr. 40	0,337
30 décembre ..	»	»	»	»	0,17

c) *Autres voies.*

— le 693 passera plus vite dans le sang s'il est donné par voie intramusculaire ;

— la voie intraveineuse lente donne rapidement des concentrations élevées;

— la voie intrarectale permet une absorption moindre que les autres voies.

Les sulfamides passent dans les humeurs où on peut les déceler, que ce soit dans le sang, le liquide pleural, le L.C.R., la sueur ou les larmes. Ce passage est rendu plus facile par le bicarbonate de soude, le bon état des reins et la quantité du liquide ingéré. Le dosage dans les humeurs des sulfamides serait pour certains auteurs le meilleur test pour juger de leur efficacité. C'est ainsi que Durel a donné les chiffres suivants après divers auteurs :

	Taux utile en mmgr pour Sang	pour 100 cc. L. C. R.	Dose journalière permettant cette concentration
<i>Pour le 1162 F :</i>			
Cas ordinaires	5 à 0	?	3 à 6 gr.
Cas graves	10 à 15	5 à 8	6 à 10 gr.
<i>Pour le 693 :</i>			
Cas ordinaires	4 à 6	?	3 à 4 gr.
Cas graves	8 à 10	6 à 8	5 à 8 gr.

Les rapports existant entre la posologie et la sulfamidémie sont du même ordre pour le Thiazomide et pour le Dagénan, mais les variations individuelles sont parfois très marquées ; en moyenne on trouve une sulfamidémie, en mmgr. par jour, pour 100 cc. de sang, égale ou un peu supérieure à la dose journalière en gramme (Durel).

De plus, alors que certains corps, tels que le 1162 F

circulent dans le sang sous forme de dérivés conjugués, le Thiazomide circule dans l'organisme sans coupures. Il conserve le noyau thiazol et, comme le montrèrent Van Dyke, Long et Gonnay, il donne peu de dérivés conjugués.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS DE PLEURESIES PURULENTES A STREPTOCOQUES GUERIES PAR LES SULFAMIDES

La première relation de guérison de pleurésie purulente à streptocoques est due à Gmelin en février 1935. Elle fait partie des toutes premières observations concernant l'emploi thérapeutique du Prontosil. Les bons résultats obtenus par Gmelin furent bientôt confirmés par Paffrath et Bahrdt en Allemagne ; par Tixier et Eck, Melnotte et Brignet Barbier, Badolle et Dubois, Le Mer et Liscoët, Lacaille, Levy-Valensi, De Sèze en France ; par Brown en Angleterre.

Des résultats non moins favorables que ceux dus à la sulfamidochrysoïdine devaient être observés ultérieurement avec la sulfamilamide par Kent et Sawyer, par Marquezy, Launay, Perrot et Mage, tout récemment encore par Lester.

Nous avons relevé dans la littérature un certain nombre d'observations d'empyèmes à streptocoques chez l'enfant. A ces observations, nous en joindrons une due à l'obligeance de notre maître le Docteur Bertoye, médecin des hôpitaux de Lyon.

OBSERVATION N° I

— Pleurésie purulente traitée par le rubiazol ; guérison par MM. R. BADOLLE et A. DUBOIS, de Roanne (*Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, séance du 19 janvier 1937).

C., Marie entre à l'hôpital pour pleuro-pneumonie gauche de l'omoplate.

Poumon droit, normal.

Cœur paraît un peu dévié à droite. Bruits normaux.

Réflexes normaux.

A la *radioscopie* (Docteur DE BARRIN), obscurité des deux tiers inférieurs du poumon gauche non homogène et se terminant par un voile léger en haut et à l'extrême base ; l'opacité maxima est surtout centrale, donnant l'impression d'un processus pneumonique en voie de régression. Pas de signes liquidien.

A droite, hile assez marqué avec travées scléreuses.

Le 10 décembre, une ponction à la seringue de Pravaz ramène un peu de liquide purulent et l'examen bactériologique donne : nombreuses chaînettes de streptocoques.

A la suite de cette réponse du laboratoire, la petite malade passe en chirurgie.

Le 16 décembre, un nouvel examen radioscopique est pratiqué, qui se révèle identique à celui de fin novembre.

Le 24 décembre, l'état de l'enfant n'était pas inquiétant, la radioscopie n'indiquant pas de niveau liquidien, on décide d'aller à la recherche du pus par ponction ; après plusieurs tentatives infructueuses, une ponction avec une longue aiguille, à la partie moyenne du poumon gauche, permet de retirer *plus de 100 centimètres cubes* de pus blanc, bien lié.

Le laboratoire (P. BRESSAND) répond :

Nombreuses chaînettes de streptocoques ; pas de pneumocoques.

La négativité de la radioscopie, la nécessité de rechercher le pus, les résultats de l'examen bactériologique nous font porter le diagnostic de pleurésie purulente enkystée (scissurale ?) du poumon gauche.

L'état général et local ne nécessitant pas de traitement chirurgical, nous préférons observer l'enfant en la soumettant à un traitement par le rubiazol.

Elle reçoit à partir du 2 janvier 1936, d'abord deux, puis quatre, puis six comprimés par jour ; le traitement est continué deux mois, très bien toléré.

Le 27 janvier 1936, à la radioscopie, intégrité du poumon droit ; à gauche, obscurité relative de la moitié inférieure du poumon, avec ascension et immobilité de l'hémidiaphragme. Au sein de cette zone un peu densifiée, apparaît une tache irrégulière de la dimension d'une mandarine, qui sûrement est la conséquence d'une lésion parenchymateuse.

Le 7 février 1936, des ponctions étagées sont pratiquées et restent blanches.

Le 5 mars 1936. Grosse amélioration. Persistance d'un aspect un peu gris de la moitié inférieure de l'hémithorax gauche. L'hémidiaphragme est bien visible et mobile, le sinus reste bridé.

La fillette quitte le service milieu mars, pouvant être considérée comme guérie.

Nous avons eu à diverses reprises courant 1936 des nouvelles de la fillette, qui a continué à se bien porter.

En décembre 1936, nous avons convoqué l'enfant, qui paraît splendide de santé.

A la radioscopie, à droite, hile légèrement broussailleux ; à gauche, la transparence du sommet laisse un peu à désirer ; il en est de même de celle de tout l'hémithorax, sans que l'on puisse parler d'autre chose, que d'un léger épaississement pleural.

Les mouvements respiratoires sont d'amplitude diminuée.

Dans cette observation, le tableau clinique n'a naturellement pas revêtu l'intensité habituelle des empyèmes à streptocoques mais la chimiothérapie a permis d'éviter l'intervention.

L'un des auteurs déclare avoir eu à se féliciter de l'emploi des colorants azoïques dans un cas de pleurésie purulente à streptocoques hémolytiques, mais dans ce cas, il fut obligé d'user de la pleurotomie.

A propos de cette observation, M. le Professeur Mouriquand rapporte avoir observé un empyème à streptocoque où l'emploi conjugué de la thérapeutique chryzoïdique et de la thérapeutique chirurgicale a permis d'observer une excellente guérison.

OBSERVATION N° II

Thèse de LACAILLE, Lyon, 1936

(« Contribution à l'étude de la chimiothérapie des streptococcies. »)

Observation XXVIII (Résumé).

J... Pierre, 13 ans, collégien, admis le 4 décembre 1935 à l'hôpital pour pneumonie gauche.

L'examen clinique montre le 4 décembre 1935 :

Des signes de condensation pulmonaire dans l'aisselle gauche.

— Le 5 décembre 1935, la température est à 38° le matin, 38°9 le soir, augmentation de la dyspnée. Le souffle a diminué, la matité, encore plus accentuée que la veille, tourne dans l'aisselle et remonte jusqu'à la pointe de l'omoplate. La ponction ramène un liquide purulent

où la culture et l'examen microscopique décèlent la présence de streptocoques.

— Le 6 décembre, température du matin 37°2, du soir 39°5. Une radiographie montre une opacité des deux tiers inférieurs avec une limite supérieure nette.

— Les 7, 8 et 9 décembre, la température oscille autour de 39°1 le soir. Alors, on injecte par voie intraveineuse 20 cc. de solution à 0 gr. 5 % de rubiazol et on donne, *per os*, 0 gr. 75 de rubiazol. Le soir, la température est à 39°1.

— Le 10, injection intraveineuse identique, plus un gramme, *per os*, de rubiazol. Le matin, la température est à 38°6, le soir à 38°.

— Le 11, la température du soir est à 38°2.

Ponction du liquide pleural purulent où, seule, la culture décèle des streptocoques. On donne, *per os*, un gramme de rubiazol. Le même jour le malade passe en chirurgie et la température oscille entre 38° et 38°3 jusqu'au 14 décembre.

— Le 14, pleurotomie. Le chirurgien fait arrêter le rubiazol.

Le malade sort guéri le 10 février 1936.

Le Rubiazol fit donc descendre la température d'un degré et ce fait persista durant son ingestion. On fut obligé d'associer la thérapeutique chirurgicale et la chimiothérapie.

OBSERVATIONS N°s III, IV, V

(Léon TIXIER et Marcel ECK. *Société de Pédiatrie*
du 15 octobre 1935.)

« 3 cas de pleurésie purulente à streptocoques guéries par l'ingestion de chlorhydrate sulfamidochrysoidine » (rubiazol).

Première Observation. — Robert P..., 4 ans 1/2.

Histoire de la maladie :

Le sujet entre le 29 avril pour une rougeole au cinquième jour, compliquée de broncho-pneumonie avec déjà quelques frottements pleuraux. 15 jours après le début de l'affection une otite complique la maladie. La broncho-pneumonie semble guérie, lorsque brusquement on note une aggravation de l'état général et une polypnée intense.

L'examen clinique confirme le diagnostic de pleurésie purulente à streptocoques.

L'état général de l'enfant est trop précaire pour qu'on puisse l'opérer. Mis au rubiazol, on voit rapidement la température descendre et l'état général s'améliorer.

Le 24 mai, une ponction, faite en vue d'une intervention, ne ramène que quelques gouttes de liquide hémorragique.

— Le 28 mai, une ponction est blanche. La température est à 37°5.

— Le 31 mai, malgré le traitement, la température s'élève. La clinique et la radiographie montrent une opacité pleurale gauche et surtout l'apparition de foyers broncho-pneumoniques droits. Ces foyers s'amendent mais la température remonte le 4 juin. Devant la disparition des signes pulmonaires droits, on pense à une réactivation de la pleurésie gauche et on redonne à l'enfant du rubiazol. La température retombe alors à 37° et on cesse le traitement.

— Le 15 juin, une reprise de la température oblige à reprendre le traitement qui sera prolongé 12 jours après la chute thermique.

— Le 8 juillet, l'enfant sort guéri sans séquelles cliniques ou radiologiques.

Deuxième Observation. — Claude C..., 2 ans 1/2.

L'enfant entre aux Enfants Malades pour une pleurésie

purulente à opérer. La cutiréaction à la tuberculine est très positive et la radiologie montre l'existence d'une ombre juxtahilaire très suspecte.

A l'entrée :

L'enfant a une température oscillante entre 37°5 et 39°5, état général médiocre.

L'examen clinique et radiologique montre l'existence des signes broncho-pneumoniques bilatéraux avec une pleurésie purulente à streptocoques à la base droite.

On met de suite l'enfant au traitement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. En 48 heures, l'état général se transforme et les signes pleurétiques disparaissent.

On voit, sur une série de clichés, disparaître peu à peu l'ombre pleurale tandis que l'ombre ganglio-pulmonaire n'est pas modifiée.

Le sujet, *malgré une ingestion totale de 45 gr. environ de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine* (durée totale : 1 mois 1/2), n'a éprouvé *aucun signe d'intolérance, aucune albuminurie, aucune élévation du taux de l'urée*. Le poids est resté sensiblement invariable.

Troisième Observation. — Enfant E. M..., 4 ans,

L'enfant entre le 10 août à la Salle Blanche pour pneumonie. En réalité les signes cliniques infirment le diagnostic et le 14 août une ponction pleurale confirme celui de pleurésie purulente à streptocoques.

Le jour même l'enfant est mis au rubiazol. Rapidement les signes fonctionnels et généraux s'amendent. La température tombe au-dessous de 38° et la pleurésie purulente régresse.

L'enfant, qui présentait déjà de l'albuminurie à l'entrée, fait alors une néphrite aiguë avec œdème et 2 gr. d'albumine par litre le 24 août.

Devant ces données, on arrête le traitement. L'albumine monte jusqu'à 7 gr. le 30 août.

Mais le 4 septembre, la température remonte et les signes de pleurésie réapparaissent. Malgré la persistance de l'albuminurie, on reprend le rubiazol qu'on prolongera jusqu'au 13 septembre.

Peu à peu, les signes cliniques pleurétiques disparaissent et l'albumine loin de s'accroître tombe à des traces.

Actuellement, guérison clinique de la pleurésie et seule persiste une légère albuminurie.

Donc, comme ces trois cas le prouvent, il faut poursuivre le traitement longtemps pour éviter les récides ; une huitaine de jours environ après la guérison clinique de la maladie.

Le Rubiazol ne lèse pas le rein et même des lésions rénales sûres ne contre-indiquent pas son emploi.

OBSERVATION N° VI

(*Presse Médicale*, 10 septembre 1938, p. 1350 ;
Société de Pédiatrie du 5 juillet 1938.)

Observation de B. WEILL, HALLÉ, L. LAUTMANN, R. COCHEMÉ : « Pleurésie purulente à streptocoques hémolytiques ; guérison par les sulfamides ».

Il s'agit d'un enfant de 3 mois qui présente une pleurésie purulente de la base gauche à streptocoques hémolytiques. Il est traité par le 1162 F (1 gr. *per os* et 1 gr. en suppositoire).

L'amélioration, après 5 jours, ne se dessine que sur la température, mais les ponctions, répétées quotidiennement, montrent que l'épanchement est de plus en plus abondant. C'est alors que l'on injecte dans la plèvre, après extractions du pus, 4 cc. de la solution aqueuse de 46 R.P. (Soluseptazine).

Le lendemain on ne retire que 2 à 3 cc. de pus pour la première fois amicrobien. Depuis lors, les ponctions sont restées blanches, la guérison clinique et radiologique s'est montrée complète.

Mme NAJOTTE WILBOUTCHEIWITCH a observé en 1907 un cas analogue chez un nouveau-né, qui a guéri sans séquelles et sans chimiothérapie.

Dans cette observation, les points suivants sont à retenir :

— association de deux sortes de sulfamides (1162 F et 46 R. P.);

— nécessité d'user de la voie pleurale; la voie parentérale s'est montrée, à elle seule, non suffisante.

OBSERVATIONS VII et VIII

Deux cas de pleurésies purulentes à streptocoques chez des nourrissons traités et guéris par le 1162 F en ingestion et injections intrapleurales. Par R.-A. MARQUEZY, C.-L. LAUNAY, R. PERROT et MAGE, à la *Société de Pédiatrie de Paris* du 18 octobre 1938.

1° *Henriette, 2 ans.*

Entre au Pavillon Jenner, à Claude-Bernard, le 2 mars 1938.

La température est à 38°2. L'enfant présente un léger coryza sans éruption.

Le 5 mars, éclosion d'une rougeole typique. Il s'agit d'une enfant très hypotrophique, du poids de 8 kgs 120 à 2 ans, chez qui on constate des signes d'hérédo-syphilis et qui est traitée d'ailleurs (arsenic-bismuth).

Pas de signes humoraux de syphilis ou de tuberculose.

Dès le 7 mars : apparition de signes pulmonaires, de broncho-pneumonie, qui se précisent peu à peu le 11 mars.

Le 16 mars, otite bilatérale.

Le 18 mars, matité de la base droite et liquide hémorragique à la ponction.

Le 20 mars : la ponction retire 90 cc. d'un liquide purulent qui renferme des streptocoques groupés en chaînettes.

Aussi, on injecte dans la plèvre 5 cm. d'une solution de 1162 F à 0,8 % et on donne par la bouche 2 gr. de 1162 F par jour.

Le 22 mars : disparition clinique et radiologique de l'épanchement.

La persistance des signes cliniques de broncho-pneumonie et d'otite fait poursuivre durant 22 jours la prise *per os* de 1162 F.

Le 15 avril : température normale.

Donc, par suite de l'injection intrapleurale de 5 cc. d'une solution de 7 % de 1162 F (et l'ingestion orale de 12 gr. de ce produit) amène en 48 heures la sédation de cette pleurésie.

2° *El. Bé...*, née le 25 avril 1938, du poids de 4.060 gr.

Un mois après l'accouchement, décès de la mère d'une septicémie à streptocoques.

Le 15 mai, âgé de 3 semaines, l'enfant a toussé. La température s'élève. On pense à une broncho-pneumonie.

Le 25 mai, la toux devient spasmodique et coqueluchoïde.

Le 27 mai, l'enfant entre à Claude-Bernard pour coqueluche.

A l'examen :

— Toux coqueluchoïde avec dyspnée, cornage et tirage.

— Température à 38°.

— Matité et silence de l'hémithorax droit : la radiolo-

gie montre une opacité diffuse de tout l'hémithorax avec déplacement important du cœur vers la gauche.

Du 27 mai au 2 juin : la température reste à 38° et la symptomatologie est toujours la même.

Du 2 au 7 juin : température normale.

Formule leucocytaire :

24.600 G. B.

80 % de polynucléaires.

Le 7 juin, la radiographie montre une opacité diffuse de tout l'hémithorax et un déplacement du cœur vers la gauche.

Ponction : pus jaune verdâtre, 500 cc., contenant des streptocoques.

On injecte de suite dans la plèvre du 1162 F : 1 gr. 50 de ce sulfamide dans 20 cc. de sérum physiologique. On ordonne un gramme de sulfamide *per os* et par jour.

Du 7 au 13 juin : des ponctions successives ramènent en tout 70 cc. de pus. La ponction du 13 juin montre à la culture du streptocoque.

L'état précaire de l'enfant s'améliore. Il prend du poids et sa température est normale.

On continue 1 gr. *per os* de 1162 F.

Le 15 juin, une radiographie simple et une radiographie après injection intrapleurale de lipiodol montrent une image de pleurésie externe sus-diaphragmatique droite.

Du 15 au 23 juin : 1162 F *per os* (1 gr.).

Température normale et prise régulière de poids.

Du 23 au 30 juin : la ponction ne ramène que quelques gouttes d'un liquide séropurulent riche en lipiodol, dont les cultures ne montrent que quelques rares chaînettes de streptocoques.

Depuis :

— ponctions blanches ;

— prise régulière de poids.

Le 5 octobre 1938, guérison clinique et radiologique.

En résumé, le traitement par le 1162 F a consisté en

— injection intrapleurale de 1 gr. 50 environ ;

— absorption *per os* de 53 gr. par jour de juin au 21 juillet.

Pas d'incidents autres qu'une légère cyanose et un certain degré transitoire d'anémie hyperchrome (de plus, MARQUÉZY a constaté, lors de la pleurésie, le passage du 1162 F dans la plèvre).

OBSERVATION N° IX

(Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
séance du 19 avril 1940.)

A. LEMIERE, Mlles BONNENFANT et DUFRESNE : Epanchement pleural avec pullulation streptococcique, développé au cours d'une scarlatine chez un tuberculeux pulmonaire ; injections intrapleuraux de solution de 1162 F.

Sujet : 22 ans.

— Streptocoques hémolytiques : 26 janvier, injections intrapleuraux de 20 cc. de solution à 8 % de 1162 F ; 2 gr. de 1162 F *per os*.

— 27 janvier : 2 gr. 1162 F *per os* ; 60 cc. de solution de 1162 F dans la plèvre.

— 28 janvier : 40 cc. de solution de 1162 F dans la plèvre ; 2 gr. *per os*.

— 29 janvier : rien injecté dans la plèvre.

— 30 janvier : 40 cc. dans la plèvre ; 1 gr. *per os*.

— 31 janvier au 5 février : 2 gr. *per os* 1162 F.

2 février : 20 cc. de 1162 F dans la plèvre.

On a peu à peu stérilisation, assèchement du liquide pleural, amélioration de l'état général et chute de la température à la normale.

OBSERVATION N° X

(Observation due à l'obligeance de M. le Docteur BERTOYE)

C... Judith, 11 ans.

L'enfant entre dans le service du Docteur BARBIER pour pneumopathie aiguë. Opérée des amygdales elle a eu ensuite la varicelle.

Le 21 janvier, elle présente des douleurs abdominales. La radioscopie montre une ombre de la partie moyenne et de la base du poumon gauche.

Le 22 janvier 1941, l'enfant entre dans le service de M. le Docteur BERTOYE, à l'Hôpital Debrousse. La température est à 40°5, elle présente une douleur abdominale très vive, de la dyspnée, de la cyanose et du tirage.

Dans ses antécédents : rien à signaler.

A l'examen :

Au poumon : matité franche à gauche jusqu'au tiers du poumon, au-dessus submatité, on entend un souffle au-dessus de la matité, il y a abolition des vibrations et du murmure vésiculaire dans la zone mate.

A la radioscopie : on constate la présence d'une ombre dense dans tout le champ pulmonaire gauche jusque sous la clavicule. Le sinus est respecté.

A l'abdomen : la palpation montre un ventre douloureux à droite, dur, sans contracture vraie. Il est possible de déprimer la paroi en insistant sans brusquerie. Il s'agit donc d'un début de syndrome péritonéal.

Ponction pleurale : on retire un liquide purulent bien lié.

L'examen de ce liquide montre des cocci en chaînettes. Les cultures montrent qu'il s'agit de streptocoques.

On commence l'administration de 4 gr. de Dagénan par jour.

Le 26 janvier, la température est toujours à 40°. On pratique une nouvelle ponction de 15 cc. malgré l'abon-

dance de l'épanchement. Le liquide retiré est légèrement trouble, séreux, non purulent. L'examen à l'Institut bactériologique ne permet pas d'y retrouver des streptocoques.

L'enfant présente une dyspnée accusée et de la cyanose. Le soir, éruption de rougeole qui dure 5 jours.

On donne à l'enfant de la Septazine à raison de 3 gr. par jour, en remplacement du Dagénan.

Le 3 février, on fait une radiographie, l'épanchement est encore plus haut que la clavicule, refoulant le médiastin à droite. On fait une ponction évacuatrice de 150 cc.

Le 4 février, nouvelle ponction évacuatrice de 750 cc.

Le 6 février, persistance de la matité, souffle doux dans tout le champ pulmonaire gauche.

Le 12 février, on pratique une nouvelle ponction de 400 cc. Après cela, on entend à nouveau la respiration au sommet gauche.

Le 14 février, la température est aux environs de 38°. La matité persiste en avant sous la clavicule et en arrière dans les deux tiers inférieurs du poumon. L'auscultation laisse entendre la respiration dans le tiers supérieur. Obscurité respiratoire à la base.

Le 26 février, persistance de la submatité à la base, souffle à timbre doux sur 3 travers de doigts. Immobilité thoracique complète.

Le 7 mars, le souffle a disparu, il existe une symphyse à la base gauche.

Le 10 mars, l'enfant est apyrétique, elle va bien. Cependant, on note l'immobilité à peu près complète du thorax à gauche.

Le 21 mai, l'enfant sort du service entièrement guérie. Il persiste cependant une légère diminution de l'amplication respiratoire à gauche.

L'enfant a eu comme thérapeutique :

Dagénan : 2 jours, 4 grammes; 3 jours, 3 grammes.

Septazine : 3 jours, 3 grammes ; 12 jours, 2 grammes ; 22 jours, 1 gramme.

L'enfant a reçu au total :

17 grammes de Dagénan ;

55 grammes de Septazine.

Les formules sanguines pratiquées au cours de la maladie sont les suivantes :

26 février 1941 :

Lame de sang :

Polynucléaires neutrophiles.....	61
Lymphocytes.	27
Monocytes.	11
Polynucléaires.	1
Globules rouges.	4.500.000
Globules blancs.	19.000
Valeur globulaire.	0,95
Hémoglobine.	95 %

4 mars 1941 :

Lame de sang :

Polynucléaires neutrophiles.	60
Lymphocytes.	28
Monocytes.	12
Globules rouges.	5.000.000
Globules blancs.	25.000
Hémoglobine.	95 %
Valeur globulaire.	0,95

Le 11 avril 1941 :

Lame de sang :

Polynucléaires neutrophiles.	51
Polynucléaires éosinophiles.	2

Polynucléaires basophiles.	1
Lymphocytes.	32
Monocytes.	14

Numérations globulaires

Globules rouges.	4.500.000
Globules blancs.	18.000
Hémoglobine.	100 %
Valeur globulaire.	1,1

Dans le cours de l'affection :

1° On n'a jamais constaté de signes d'intolérance aux sulfamides ;

2° Huit contrôles radioscopiques furent pratiqués et deux contrôles radiologiques.

★★

De ces observations et de celles relevées dans la littérature, nous sommes amenés à faire les conclusions suivantes :

Nous rappellerons d'abord les termes de Ch. Gardère dans le « Traité de Médecine des Enfants » de Nobécourt et Babonneix, tome III, page 569.

« L'abondance de l'épanchement, de pleurésies purulentes à streptocoques rend très vite nécessaire l'évacuation d'urgence; après la thoracentèse, la température s'abaisse, deux ou trois jours, puis remonte tandis que le liquide se reproduit. L'orifice de la ponction peut devenir le siège d'un abcès ou d'un érysipèle.

L'évolution est toujours longue et traînante. On peut observer le passage à l'état chronique. La mort survient dans 25 % des cas par septicémie ».

Cependant, il ajoute, après avoir montré cette évolution assez sombre :

« La notion de pleurésies purulentes à streptocoque guérissant par ponction est très importante. Elle montre qu'il ne faut pas se hâter de recourir à la pleurotomie précoce, souvent mal supportée. »

Après la sulfamidothérapie, nous observons :

1° Dans la majorité des cas, l'emploi des sulfamides permet d'obtenir médicalement la guérison clinique et bactériologique des empyèmes à streptococques. Des ponctions exploratrices successives furent effectuées par Fiessinger, Albeaux, Ferner et Tiffeneau. Dans la majorité des cas, la guérison bactériologique précède et annonce la guérison clinique. On observe d'abord la disparition progressive des germes.

Macroscopiquement, le liquide d'abord purulent, devient peu à peu fluide, s'éclaircit, prend l'aspect séreux. Ce n'est qu'après cette transformation microscopique et macroscopiquement que le liquide commence sa résorption. Elle va se poursuivre avec une grande rapidité. Cliniquement, l'amélioration se poursuit dans la règle d'une façon assez régulière, la température demandant en général trois semaines pour revenir à la normale. Dès ce moment, la convalescence évolue rapidement, le malade reprend en peu de temps ses forces.

La disparition progressive des signes cliniques et radiologiques se poursuit.

Le plus souvent l'affection guérit sans séquelles comme le montrent l'étude de nos observations. Les

séquelles observées sont en général minimales (observation n° 1) et la symphyse pleurale fut rarement constatée (observation n° 10).

D'ailleurs Trompeter dans sa thèse note que, sur 35 pleurésies purulentes à streptocoques qu'il a relevées dans sa littérature :

la guérison fut obtenue vingt-cinq fois sans pleurotomie,

dix fois, on fut obligé de recourir à l'intervention.

2° Il existe pourtant un certain nombre de cas dans lesquels, malgré un traitement sulfamidé bien conduit, on fut obligé de recourir à l'intervention (observation n° 2).

Mais dans ces cas, il semble que la sulfamidothérapie préventive ait permis d'améliorer des conditions opératoires et ait une action préparante.

3° En outre, la convalescence post-opératoire sera raccourcie dans des proportions remarquables par la continuation du traitement sulfamidé.

4° Le pronostic des pleurésies purulentes à streptocoques de l'enfant est donc transformé par la sulfamidothérapie. Ces affections graves du fait des phénomènes septicémiques souvent concomitants guérissent dans la majorité des cas sans intervention. Ce fait remarquable est à rapprocher de l'évolution différente des broncho-pneumonies soumises à la sulfamidothérapie. Ces affections, en général monomicrobiennes (Dufourt, Sédallian) réagissent peu ou pas aux sulfamides. Leur pronostic reste grave.

Dans les pleurésies purulentes, le temps de guérison est variable dans sa durée.

Leahy, dans le *New-York State Journal of America* du 1^{er} mars 1940 présente 7 cas de pleurésie purulente à streptocoques hémolytiques. Elles ont guéri en six semaines à quatre mois. La baisse de la température fut progressive, en 9 à 45 jours; trois fois on dut pratiquer une thoracotomie suivie de drainage et d'irrigation au Dakin. Mais les sept malades ont guéri.



CHAPITRE III

OBSERVATIONS DE MENINGITES A STREPTOCOQUES GUERIES PAR LES SULFAMIDES

Après les pleurésies purulentes à streptocoques, après l'érysipèle et les streptocoques de toutes natures, les méningites à streptocoques bénéficient aussi de l'usage thérapeutique des sulfamides.

Les méningites purulentes à streptocoques représentent environ 6 % de l'ensemble des méningites purulentes. Elles sont généralement d'origine otitique.

En février 1936, Causse, Loiseau et Gisselbrecht publient la première observation favorable. La thèse de Devernoix peut faire état de 56 guérisons au cours de 1937 et 1938 dont 3 cas personnels, observés dans le service du Docteur Hubert à l'hôpital Saint-Joseph. Depuis, de nombreuses observations sur l'emploi des colorants azoïques sont publiées : Lemaître et Lecoux-Robert, Martin et Delaunay, Rouget et Varché, Clayon et Lucas, Néal ; Massion-Vernieri à l'étranger.

Puis, on est amené à user de p. amino-benzène-sulfamide soit seul, soit associé avec les azoïques. Les

premières observations sont d'avril 1937 : Vitenson et Kouston relatent l'histoire d'un malade dont le traitement fut commencé alors qu'il était dans le coma et qui rapidement guérit ; Schwentker, Clason, Morgon Lindsay et Long mentionnent quatre observations avec deux guérisons, une amélioration temporaire et une mort.

En France et à l'étranger, de nombreuses observations sont publiées par Martin et Delaunay, Philipp Robert, Deblé, Julien Marie et Marcel Ombredanne que nous relatons dans notre travail.

Robert Clément et Madeleine Salembiez présentent à la Société de Pédiatrie de Paris du 15 juin 1937 deux cas de méningite suppurée à streptocoques suivis de guérison chez l'enfant. Ces deux méningites survinrent, l'une après une scarlatine, l'autre après une affection rhinopharyngée.

Dans l'un ou l'autre cas, aucun signe auriculaire ne fut constaté. Ces deux méningites évoluèrent favorablement sans intervention. La première de ces deux méningites avait reçu, en outre, du sérum antistreptococcique de Vincent par voie intrarachidienne, intramusculaire, mais au quatrième jour, alors que l'amélioration était déjà commencée.

Nous relaterons quelques observations de méningites purulentes à streptocoques de l'enfant, retrouvées dans la littérature, auxquelles nous ajouterons une observation inédite due à l'obligeance de notre maître, M. le Docteur Bertoye, et une autre inédite due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé Mounier-Kuhne.

OBSERVATION N° I

Un cas de méningite à streptocoques d'origine auriculaire, guérie par injections intrarachidiennes d'aminophényl-sulfamide, par PHILIPP, BOISSIÈRE, LACROIX et DEPIQ (Jean) (*Journal de Médecine de Bordeaux* des 7-14 mai 1938).

Jean, 3 ans, est admis le 30 septembre 1937 dans le service du Docteur PHILIPP. Cet enfant présentait depuis deux mois un écoulement purulent de l'oreille gauche. Très brusquement, le 28 septembre, se déclenche une méningite.

A l'entrée. — Méningite d'allure grave, température à 39°, pouls à 60, signes méningés nets, nystagmus horizontal gauche, troubles vasomoteurs, hyperesthésie et céphalée considérable.

Le 1^{er} octobre, la P. L. retire un liquide purulent renfermant des streptocoques et 75 % de polynucléaires ; on pratique de suite une injection intrarachidienne de 10 cc. de Soluseptazine. Dans la soirée du 1^{er} octobre, les signes méningés s'exagèrent et la température monte à 41°.

Le lendemain, on pratique un curetage de l'antre.

On injecte 40 cc. de sérum de Vincent par voie sous-cutanée.

Le lendemain, 3 octobre, la P. L. ramène un liquide purulent renfermant des streptocoques.

Le 4, les germes sont moins nombreux.

Le 5, on ne trouve pas de germes.

Le 10 octobre, le L. C. R. est clair.

En même temps, on notait :

glycorachie : 0 gr 20 ;

urée du L. C. R. : 0 gr. 90.

Parallèlement les signes méningés s'amendent.

La température baisse, le nystagmus et la prostration

disparaissent. Seule persiste l'hyperesthésie jusqu'au 13 octobre.

L'enfant est soumis à un traitement général et reçoit chaque jour 10 cc. de soluseptazine intrarachidienne. Il manifeste une douleur vive, mais passagère, aussitôt après l'introduction de la solution.

De plus, du 2 au 8 octobre, il reçoit en tout 500 cc. de sérum de Vincent.

Le 9 octobre, l'apparition d'accidents sériques fait cesser le traitement.

Un liquide normal, tant au point de vue chimique que bactériologique, est retiré, le 22 octobre.

En résumé, enfant guéri par suite du jumelage de deux thérapeutiques :

Thérapeutique chirurgicale ;

Thérapeutique médicale : 500 cc. de sérum de Vincent et introduction *intrarachidienne* de *Soluseptazine*.

OBSERVATION N° II

« Méningite purulente primitive à streptocoques hémolytiques guérie par le para-amino-phényl-sulfamide. »

(*Société de Pédiatrie de Paris*, 15 juin 1937.)

René-Martin DELAUNAY (Résumé).

Première partie de l'observation.

Enfant de 8 ans 1/2, hospitalisé à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, le 1^{er} mai 1937, pour méningite cérébrospinale.

Le début de l'affection remonte au 25 avril et s'est marqué par une légère céphalée occipitale.

Le 27 avril : céphalée, nuit agitée, température à 39°5.

Le 29 avril : la température monte, insomnie complète, douleurs bilatérales sous l'oreille.

Le 30 avril, température à 38°5 le matin, l'enfant présente son premier vomissement, tombe dans une demi-somnolence, d'où il ne sort que pour crier et faire des mouvements désordonnés. Le soir, température à 40°5, léger signe de Kernig et signes pupillaires. La P. L. : liquide louche, 8.000 éléments blancs par mmc dont 95 % de polynucléaires et 5 % de mononucléaires ; présence de diplocoques à Gram *négatif*.

Le 1^{er} mai : enfant hostile, en chien de fusil, herpès labial et auriculaire. Il se plaint de céphalées, a des signes oculaires très marqués (mydriase, strabisme interne gauche, photophobie).

Signes méningés nets.

Température à 39°5, pouls à 92, respiration à 30.

P. L. : Liquide purulent, gris souris,

95 % de polynucléaires,

0 gr. 60 d'albumine,

0 gr. 82 de sucre.

On donne du sérum de Vincent par voie rachidienne.

La nuit, l'enfant est agité, la température à 39°8.

Le 2 mai : herpès auriculaire.

P. L. : liquide trouble, moins hypertendu que la veille.

On injecte 20 cc. de sérum antistreptococcique par voie intrarachidienne ; enfant agité, se plaignant d'une céphalée atroce.

Le 3 mai : persistance des signes méningés et généraux.

La P. L. : L. C. R. trouble.

On injecte 40 cc. de sérum antistreptococcique par voie intrarachidienne.

Les cultures de l'avant-veille montrent la présence de nombreux streptocoques hémolytiques comme celles du 3 mai.

On donne 1 gr. 50 de sulfamide *per os*.

Le 4 mai : 4 comprimés de sulfamide *per os*, très légère amélioration des signes généraux.

Le 5 mai : température à 39°4 le matin, 37°7 le soir, l'enfant boit seul, 2 gr. de sulfamide *per os*.

Le 6 mai : éruption sérique intense, pouls rapide et irrégulier, 2 gr. de sulfamide *per os*.

Le 7 mai : enfant abattu, somnolant, non délirant, 2 gr. de sulfamide *per os*, amélioration légère.

Le 8 mai : P. L. : L. C. R. moins trouble, pas de microbes à l'examen direct, cultures stériles, 75 % de poly. sur 500 éléments au mc., sucre 0 gr. 39, 3 gr. de sulfamide *per os*. Enfant plus lucide, moins raide, persistance du strabisme, température 37°8 ; 38°2 le soir.

Le 9 mai : l'enfant urine 1.200 gr. sans albumine, température à 37°4 le soir, 3 gr. de sulfamide *per os*.

Le 10 mai : température à 37°4, éruption morbilliforme de quelques heures, 3 gr. de sulfamide *per os*.

Le 11 mai : température à 37°1, amélioration nette des signes méningés, on ne donne plus que 2 gr. de sulfamide *per os*.

Le 12 mai : P. L. : liquide presque clair, 100 polynucléaires par mmc., sucre 0 gr. 60, sulfamide 1 mgr., 7 % de sulfamide, température à 37°5 le soir, légère céphalée, 2 gr. de sulfamide *per os*, qu'on continuera le 13 mai.

Le 14 mai : on ne donne plus qu'un gramme de sulfamide *per os* et par jour.

Un examen oculaire montre la persistance du strabisme intense de l'œil gauche, anesthésie de la cornée droite, examen du fond d'œil normal.

Les 15, 16 et 17 mai : on continue à donner un gramme de sulfamide *per os* et par jour.

Le 19 mai : on arrête la thérapeutique.

L'enfant est guéri le 28 mai ne gardant plus que quelques troubles de la motricité oculaire extrinsèque de l'œil gauche (légère dyptopie, légère abduction à gauche).

Donc, méningite streptococcique primitive guérie par l'emploi *per os* de sulfamide qu'on a pu retrouver dans les méninges.

Deuxième partie. — *Société de Pédiatrie* du 15 février 1938. L'enfant sorti guéri de l'hôpital le 8 juin 1937 y entre de nouveau le 7 janvier 1938 pour une infection rhinopharyngée.

On donne, de suite, à l'enfant 2 grammes de Septoplix par jour.

Des signes méningés légers font pratiquer une ponction lombaire, le 8 janvier, qui montre un liquide céphalorachidien purulent, riche en polynucléaires mais où, ni l'examen direct, ni la culture ne décèlent de streptocoques.

Soupçonnant une récurrence, l'auteur donne à l'enfant 3 gr. de Septoplix par jour durant les journées des 8, 9 et 10 janvier.

Le 11 janvier, une troisième ponction lombaire ramène un liquide clair, renfermant 500 éléments par mmc. et pas de germes. On donne 2 gr. de sulfamide *per os* jusqu'au 15 janvier, puis un gramme jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Un examen de gorge révèle la présence de streptocoques hémolytiques ; une hémoculture est négative.

Cet enfant a donc fait, 7 mois après la première atteinte, une rechute méningée à partir de son rhinopharynx riche en streptocoques.

La précocité du traitement explique que l'on n'ait pas trouvé de germes dans le liquide céphalorachidien. De plus, comme l'expérimentation sur l'animal le montre, à Tréfontel, Nitti et Bovet, les sulfamides ne confèrent dans l'organisme aucune immunité. Aussi l'auteur pré-

conise-t-il chaque mois à ce sujet une cure de sulfamide d'entretien : du 1^{er} au 4 et du 21 au 24, un gramme par jour de para-amino-phényl-sulfamide.

OBSERVATIONS N^{os} III, IV, V

Traitement des méningites streptococciques par le para-amino-phényl-sulfamide : Robert DÈBRE, Julien MARIE, Marcel OMBREDANNE, Paul THIROLOIX et Pierre GRENET. *Société Pédiatrie*, 1938.

Observation (Résumé).

Un garçon de 6 ans atteint d'otite subaiguë post-scarlatineuse, présente, vingt-huit jours plus tard, une méningite purulente à streptocoques hémolytiques.

L'affection est traitée durant 25 jours, par le 1162 F à la dose de 3 grammes *per os*, par jour et par des injections intrarachidiennes de 15 cc. d'une solution de sulfamide à 0,85 %. Il a donc reçu en tout 85 grammes de sulfamide.

De plus, une mastoïdectomie est pratiquée (3 avril). Durant le cours de l'évolution de l'affection, les P. L. varient :

2 avril : L. C. R. purulent (500 polynucléaires par champ ; albumine 0 gr. 20 ; streptocoques à la culture).

En outre, le nombre des leucocytes diminue peu à peu (7 avril 250, 19 avril 50), en même temps que les polynucléaires cèdent la place à des lymphocytes.

— Depuis le 2 avril, cultures stériles.

— Le 4 avril : 3 mgr. de sulfamide par 100 cc. de L. C. R.

— Le 7 avril : 5 mgr de sulfamide par 100 cc. de L. C. R.

Observation (résumé).

Un enfant de 4 ans présente, 4 jours après la paracentèse d'une otite bilatérale, une méningite suppurée à streptocoques hémolytiques. La situation paraît d'emblée extrêmement grave. L'enfant est comateux, en hyperextension.

Il reçoit, avec beaucoup de difficultés, un traitement sulfamidé (1162 F) par voie buccale, à la dose de 3 grammes, puis de 4 grammes par jour. On y associe une injection intrarachidienne de 15 cc. de la solution de Septazine à 0,85 %. Le cinquième jour l'enfant commence à sortir de sa torpeur, mais l'apparition d'une paralysie faciale droite rend indispensable une intervention, malgré l'apparition précoce d'une cyanose marquée et la constatation plus tardive d'une anémie à 1.730.000. Finalement la guérison de la méningite est totale, l'enfant a reçu en trois semaines 80 gr. de sulfamide.

Observation (résumé)

Un garçon de 9 ans présente, vingt-huit jours après une double mastoïdectomie, une méningite à streptocoques. La guérison totale fut obtenue par le traitement sulfamidé à la dose de 75 grammes par voie buccale et 0 gr. 80 par injection intrarachidienne. La sulfamide dosée dans le L. C. R. est de 5 à 7 milligrammes pour 100 cc. selon les doses.

Une légère anémie est constatée au cours du traitement.

OBSERVATION N° VI

(Due à l'obligeance

de M. le Professeur agrégé MOUNIER-KUHN.)

Observation.

L'enfant Lucienne M..., 6 ans.

Entrée à la clinique le lundi 27 janvier, elle est vue le

soir. Elle présente une otite suppurée droite avec rétention. On fait une paracentèse de décharge. Il existe un syndrome méningé net : raideur de la nuque, signe de Kernig, agitation. Il n'aurait été constaté que depuis le matin. La température dépasse 40°, le pouls est très rapide. Une ponction lombaire ramène un liquide sous tension (28) franchement trouble.

Examen du liquide :

Albumine : 1 gr. 38 ;

Sucre : 0 gr. 32.

Numération : 500 éléments blancs au millimètre cube.

Formule :

Lymphocytes : 80 %.

Polynucléaires : 20 %.

Examen bactériologique direct : Quelques rares diplocoques à Gram + en courtes chaînettes.

Cultures : Colonies de streptocoques.

On met l'enfant au Soludagénan à la dose de 3 cc. toutes les 5 heures.

Le 28 au matin, la température est à 40°.

Nuit très mauvaise. Vomissements continuels. Vive agitation. Syndrome méningé toujours aussi accentué, suppuration abondante par l'oreille. Pas de signes labyrinthiques.

Interrogatoire des parents :

L'affection remonte au 22 janvier. L'enfant se plaint d'une démangeaison de l'oreille droite, pas d'une douleur. Elle arrête ses classes. Elle accuse quelques céphalées. Elle a eu 2 ou 3 fois depuis 15 jours une certaine raideur de la nuque.

La température est irrégulière et peu élevée jusqu'au 25 janvier.

L'enfant a eu à 4 ans une otite double paracentésée sans séquelles.

Le 28 au soir, l'accentuation du syndrome méningé impose l'intervention.

Intervention :

Après dénudation, la corticale mastoïdienne apparaît blanchâtre avec quelques vaisseaux saignant par la zone criblée. Dès les premiers coups de gouge on tombe sur un os dur et cassant. Toutes les cellules superficielles sont comblées par un œdème jaunâtre de la muqueuse. Au contraire, les cellules profondes, périantrales, intersinuso-faciales et de la pointe contiennent chacune une petite fongosité entièrement nécrosée, rappelant un bourbillon de furoncle.

La pointe est complètement évidée.

En arrière, la coque du sinus est sculptée et paraît saine en tout point.

Le progrès des lésions conduit jusqu'aux méninges, dans la région susantrale, la dure-mère est rouge, congestionnée, tendue. Elle n'est pas ponctionnée.

On fait une P. L. La tension est à 45.

Le 29 au matin : la température a baissé à 37°4. La nuit a été meilleure, les vomissements se sont espacés. On continuera encore aujourd'hui le Solu-dagénan à raison d'une injection de 3 cc. toutes les 5 heures.

Résultat de la P. L. :

Liquide purulent.

Rares streptocoques à l'examen direct.

Cultures : colonies rares de streptocoques.

Le 30 janvier 1941 : la température est à 37° 2.

La journée d'hier a été assez bonne. La nuit est un peu plus agitée. Reprise des vomissements.

Les signes méningés ont diminué.

On suspend le Soludagénan. On donne du 2090 R.P. à la dose de 10 comprimés par 24 heures également répartis toutes les 2 heures.

Le 1^{er} février 1941 : l'enfant n'a plus vomi depuis l'emploi du 2090.

Elle est très souple.

Par mesure de précaution on refait une P. L.

Tension : 26-28.

Le liquide est clair avec quelques reflets.

Examens du liquide directement :

Rares coccis.

Quelques bacilles Gram +.

Quelques bacilles Gram —.

Cultures stériles.

Numération à la cellule de Nagotte :

128 éléments blancs.

Le 3 février : l'enfant va très bien.

La plaie a bon aspect.

On réduit le 2090 R.P. à 6 comprimés par 24 heures.

Le 8 février : apyrexie totale.

Suites opératoires normales.

Le 2090 R.P. diminue progressivement, a été interrompu hier.

— Les pansements se succèdent normalement.

La cicatrisation est un peu lente.

L'écoulement tympanique est assez long à disparaître.

Le 22 février : le pus auriculaire est stérile.

Le 3 avril 1941 : guérison complète avec assèchement de l'oreille.

L'enfant a donc eu du Soludagenan et du 2090 R.P.

Nous noterons la meilleure tolérance du 2090 R.P.

Les vomissements ont cessé dès l'institution du Thiazomide.

Les doses administrées étaient cependant plus importantes que celles de Dagenan soluble.

OBSERVATION N° VII

(Due à l'obligeance de notre Maître,
M. le Docteur BERTOYE, Médecin des Hôpitaux de Lyon.)

Georges C..., 4 ans.

Il est vu le 8 mai pour des troubles mal définis. Otite droite.

Le 14 mai : la température est toujours élevée : 40°. On découvre des signes méningés.

Une ponction lombaire est pratiquée. Le liquide est louche.

Examen direct :

Présence de très nombreuses chaînettes de cocci à Gram positif (streptocoques). On donne à l'enfant deux comprimés par jour de Septoplax.

Le 15 mai : la température est à 37°2.

Signes méningés nets encore.

On donne 3 comprimés de Septoplax.

Le 19 mai : la température est à 37°7.

On fait une nouvelle P. L.

Le liquide est moins trouble.

On injecte un cc. de Solu-septoplax intrarachidien. On donne aujourd'hui deux comprimés et demi.

Le 20 mai : la température est à 37°9.

Diminution des signes méningés.

Faiblesse de l'enfant.

Deux comprimés et demi de Septoplax.

Le 24 mai : température à 38°7.

Signes méningés à nouveau assez nets.

On remonte la dose de Septoplax à 3 comprimés.

Le 25 mai : on donne le Septoplax toutes les 2 heures, à raison de un quart de comprimé par prise.

L'état se maintient stationnaire jusqu'au 4 juin.

On note une régression des signes méningés mais persistance de la température.

L'enfant est très faible. On fait une analyse de sang.

Analyse du sang :

Globules rouges : 1.843.000 par millimètre cube ;

Hémoglobine : 40 %.

Valeur globulaire : 1,08.

On donne du Campolón à l'enfant.

On a diminué lentement les doses de Septoplix et on est arrivé à deux comprimés par jour, à raison d'un tiers de comprimé par prise.

Le 20 juin : l'enfant est guéri depuis une huitaine. On supprime le Septoplix que l'on donnait par doses décroissantes.

On a donc administré en tout 84 grammes de Septoplix.

On constate une anémie à 1.843.000 globules qui a cédé aux extraits de foie.

Des différentes observations de méningites purulentes à streptocoques, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Le pronostic des méningites à streptocoques est très amélioré par l'emploi des dérivés azoïques ou sulfamidés par voie buccale ou intrarachidienne. Avant les sulfamides, le pronostic de ces affections est grave, mais non toujours fatal. Devernoix, après les travaux de Gray, Kinder, Watson, Träschler et Jouy ont trouvé 72 cas de guérison de méningites à streptocoques avec identification microbienne de 1930 à 1936 et 11 autres cas où la preuve bactériologique est moins sûre. Träschler déclare avoir observé sans

les sulfamides, par l'association du traitement médical et du traitement chirurgical, 5 % de guérison. Taillens de Lausanne considère ce pronostic comme fatal et Beinard dans sa thèse estime à 90 % la mortalité.

Depuis l'emploi des sulfamides, Devernoix a trouvé de 1936 à 1938, 56 cas de méningites à streptocoques identifiés dans le L. C. R., traitées par les sulfamides et guéries. Plusieurs cas furent traités par une association des thérapeutiques sulfamidées et chirurgicales.

2° Comme dans le cas des pleurésies purulentes à streptocoques on peut juger, grâce à la cytologie et la bactériologie du liquide purulent, l'efficacité de la thérapeutique. On assiste à la stérilisation progressive du liquide, à sa clarification et à la substitution à la polynucléose rachidienne d'une lymphocytose.

3° Les méningites primitives à streptocoques, comme les méningites otogènes streptococciques, bénéficient de la sulfamidothérapie.

CHAPITRE IV

THERAPEUTIQUE CHIMIOTHERAPIQUE DES PLEURESIES PURULENTES A STREPTOCOQUES

Il y a encore quelques années, le traitement des pleurésies purulentes à streptocoques était du ressort exclusif du chirurgien. Les méthodes médicales n'aboutissaient en général qu'à des désastres.

Nous étudierons successivement :

- 1° Les sulfamides à employer ;
- 2° Les doses ;
- 3° Le mode d'administration ;
- 4° La conduite clinique et bactériologique du traitement ;
- 5° Les incidents et accidents de ce traitement.

1° Sulfamides à employer

Les premiers auteurs employèrent avec succès le sulfamido-chrysoïdine (rubiazol) qui agit remarquablement dans les affections à streptocoques. Mais les

préférences des auteurs vont actuellement à d'autres corps.

1162 F.

693.

46 R.P. ou septazine.

Les premiers de ces corps ont une action plus polyvalente que le dernier.

Dans nos observations, il a été employé :

Le rubiazol : cinq fois ;

Le 1162 F seul : trois fois ;

Le 1162 F associé au 46 R.P. : deux fois ;

Le 46 R.P. associé au 693 : une fois.

De plus, lorsqu'on usa de la voie pleurale associée à la voie parentérale, le 1162 F fut en général employé en voie intrapleurale. Le 693 pour des raisons physiques et chimiques (pH, teneur en soude du soludagénan), ne peut être employé.

Quant au 2090 R.P., il ne nous a pas été permis de retrouver des documents sur son emploi dans les pleurésies purulentes à streptocoques. D'après les résultats favorables obtenus par ce corps dans la blennorragie par MM. Gaté et Cuilleret, il semble qu'on puisse favorablement augurer de l'action de ce corps. Son emploi dans les pneumopathies aiguës et les colibacillooses de l'enfance a montré sa bonne tolérance et son action.

2° Mode d'emploi et posologie

Pour l'emploi des sulfamides, nous rappellerons les quelques remarques suivantes par Durel :

a) Il faut en général éviter de faire alterner plusieurs sulfamides. Toutefois, nous retrouvons l'emploi de cette alternance dans plusieurs de nos observations sans qu'aucun incident n'ait été noté.

b) On peut contrôler une posologie en suivant dans le sang la concentration des produits sulfamidés. Mais en pratique ce contrôle est souvent inutile ou impossible à réaliser. De plus,

- les produits actifs (septazine) ne peuvent donner dans le sang qu'une proportion très faible de produits diazolabiles ;
- cette substance diazolabile n'est pas la même avec tous les corps : beaucoup libèrent le para-aminophényl sulfamide. D'autres, tel que le 693 circulent dans l'organisme sans revenir à l'état de 1162 F.
- Il faudrait tenir compte, pour bien interpréter les chiffres de concentration, du pourcentage de produit libre ou de produit conjugué (acétyl, etc...).

Dans l'emploi de ces corps, les contre-indications d'ordre rénal, hépatique ou hématologique sont rares et peu retrouvées en pratique.

c) Le traitement doit être :

- fractionné : la dose journalière doit être répartie sur les différentes heures de la journée. Les comprimés seront pris par moitié ou entiers et écrasés, mélangés à du lait ou de la confiture ;
- dégressif : les doses initiales ne seront maintenues que trois ou quatre jours ;

— court : l'action du 693 ou autres étant très rapide il n'y a pas lieu de poursuivre son administration de façon prolongée.

Durant l'emploi des sulfamides, certains médicaments associés, or, pyramidon, arsenic, purgatifs salins sont à proscrire. Dans l'alimentation, on évitera les œufs.

De plus, il est très important de faire boire suffisamment les malades en traitement. Aussi chaque prise de demi-comprimé sera accompagnée d'un verre d'eau ou d'une tasse de tilleul.

Pour faciliter la tolérance, on a recommandé de donner à chaque prise du jus d'orange ou de citron, voire même du lait. On peut adjoindre aux prises de sulfamide l'ingestion orale de bicarbonate de soude.

Tous ces principes permettent d'augmenter la tolérance des sulfamides.

La question des doses à employer n'est pas encore définitivement résolue. Les auteurs européens se contentent en général de doses moyennes de médicament, soit 2 à 3 gr. par jour. Les Américains recourent volontiers, au moins aux premiers jours du traitement, aux doses massives recommandées par Long et Bliss.

Personnellement, nous croyons qu'il est nécessaire pour agir efficacement d'employer de façon précoce les doses fortes. L'enfant d'ailleurs supporte admirablement les sulfamides.

Les doses trop faibles employées au début de la maladie risquent de créer des sulfamidorésistances

de l'agent pathogène. Certains auteurs donnent comme doses infantiles :

Nourrisson : 8-10 mgr. par kilog. de poids et par jour ;

2 ans : 1 gr. 50 à 2 gr. dose totale journalière ;

5 ans : 2 gr. à 3 gr., dose totale journalière ;

10 ans : 3 gr. à 4 gr., dose totale journalière.

Ces doses sont trop faibles. C'est ainsi que, dans l'observation de notre Maître, le Docteur Bertoye, des doses fortes furent administrées :

Dagénan jusqu'à 4 gr. par jour ;

Septazine jusqu'à 3 gr. par jour
pour une enfant de 7 ans.

Il nous semble que les doses suivantes fixées par Spink et Hansen pour le 2090 R.P. conviendraient aussi pour le 46 R.P. ou le 693.

0 gr. 25 par kg. de poids et par jour pendant les premiers jours. Le tableau suivant indique des exemples de doses journalières selon l'âge :

1^{re} année : 1 gr. à 2 gr.

2^e année : 1 gr. 50 à 2 gr. 50.

5^e année : 2 à 4 gr.

10^e année : 4 à 5 gr.

Il semble en effet que les sulfamides n'agissent bien qu'à la limite de la tolérance. Cette tolérance est d'ailleurs plus grande pour la Septazine et le Rubiazol que pour le Dagénan et le 1162 F.

La voie employée sera de façon générale la voie orale. Elle est la plus efficace et celle qui permet l'emploi de plus fortes doses de médicament. La voie intramusculaire (Soludagénan ou Soluseptoplix) est

moins efficace et ne doit être utilisée que lors de l'impossibilité d'user de la voie buccale. D'ailleurs elle ne permet pas d'introduire dans l'organisme de fortes doses de sulfamides.

La voie pleurale a été employée par divers auteurs. Trompeter dans sa thèse relate une observation où la voie pleurale a été utilisée; parmi les nôtres, nous relevons plusieurs fois son emploi :

une fois la Soluseptazine,

plusieurs fois le Soludagénan dont l'emploi intrarachidien est actuellement proscrit.

Marquézy, Perrot et Mlle Mage, à côté d'une observation de pleurésie purulente streptococcique post-morbilleuse guérie par une seule injection intrapleurale de 1162 F, ont vu un deuxième cas être influencé plutôt défavorablement par cette méthode. Durel recommande d'adjoindre à la voie buccale l'usage d'injections intrapleurales. Il remarque que lors de pleurésies purulentes, il semble bien que la perméabilité de la plèvre soit diminuée. Il y a donc intérêt à augmenter la concentration de produit par apport direct dans les limites permises. Le professeur Sohier, du Val de Grâce, a vu lors de l'emploi du 693 per os la température céder, mais il a retrouvé du streptocoque à toutes les ponctions pleurales. A ce moment, la concentration du produit dans le liquide pleural était de 2 mmgr. %. Il fait alors une injection intrapleurale de 2 gr., la concentration monte à 16 puis se maintient à 6 mmgr, pour 100 cc. La température après un crochet se stabilise, le streptocoque disparaît.

Enfin, dans une observation que nous citons, la voie rectale fut employée.

3° Conduite clinique et bactériologique du traitement

Les prescriptions habituelles du traitement des pleurésies seront appliquées: repos absolu au lit, hygiène et alimentation convenables.

Dès que le diagnostic clinique des pleurésies purulentes aura été posé et vérifié par une ponction exploratrice, on devra de suite constituer la chimiothérapie selon les principes indiqués plus haut.

L'examen direct du liquide pleural et son ensemencement sur milieux convenables permettent d'identifier le germe en cause, une hémoculture sera aussi pratiquée pour mettre en évidence la possibilité d'une septicémie.

Le traitement institué à doses convenables sera poursuivi quotidiennement sans interruption jusqu'à la stérilisation complète du liquide intrapleurale. Celle-ci sera mise en évidence par des ponctions successives. L'absence de germes à l'examen direct sera toujours vérifiée par une culture.

Trois jours après la disparition des germes et le retour de la température à la normale, les doses du traitement médical seront diminuées. Il sera continué à faibles doses pendant 10 à 15 jours environ.

A côté des ponctions exploratrices qui renseignent sur les progrès de la guérison, il sera parfois néces-

saire de pratiquer des ponctions évacuatrices de la plèvre.

Lorsque le malade entrera en convalescence on verra peu à peu disparaître les signes cliniques et radiologiques.

Toutefois, lorsque les signes cliniques, les ponctions pleurales successives ne montrent pas une amélioration suffisante, il ne faudra pas hésiter à recourir à l'intervention chirurgicale. Ces cas sont rares. Dans la majorité des éventualités, la température baissè et le malade guérit sans intervention.

Si l'intervention est pratiquée, le traitement chimiothérapique sera poursuivi.

4° Incidents et accidents du traitement

La surveillance du traitement sera attentive.

Les accidents signalés au cours de la sulfamidothérapie sont nombreux.

En dehors des cas mortels cités par des auteurs américains, nous citerons parmi les accidents les plus fréquents:

- la cyanose, que Milian attribue à une vasodilatation paralytique dans la grande majorité des cas, ne doit pas faire cesser le traitement ;
- quelques accidents sanguins très rares. Parmi nos observations, on relève un cas bénin d'anémie ;
- de l'oligurie avec ou sans hématurie ;
- albuminurie ;
- accidents cutanés.

Ces accidents sont rares. Nous relevons dans nos observations :

- cyanose et légère anémie (observation n° 9);
- albuminurie (observation n° 6).

Dans ce dernier cas, l'emploi du rubiazol ne fut pas suspendu et aucun inconvénient n'en résulta pour le malade.

Mais l'incident le plus fréquemment noté au cours de la sulfamidothérapie *est l'intolérance digestive*. On devra, pour l'éviter, donner le produit par doses fractionnées et en suivant les règles énoncées plus haut. De plus, le Thiazomide mieux toléré que les autres corps (693 et 1162 F) devra être essayé lors des pleurésies purulentes à streptocoques.

Il faudra d'ailleurs bien savoir que ces accidents sont rares chez l'enfant.

CHAPITRE V

TRAITEMENT DES MENINGITES PURULENTES A SREPTOCOQUES

Les règles d'administration des sulfamides restent les mêmes que pour les pleurésies purulentes à streptocoques. Nous n'y reviendrons pas, ainsi que sur les doses. Il nous semble en effet qu'il n'y a pas lieu d'employer des doses différentes. L'efficacité des dérivés azoïques ou sulfamidés est liée à la grande teneur en ces corps des liquides de l'organisme.

Nous insisterons seulement sur quelques points particuliers propres aux méningites.

1° Les médicaments employés varient selon les auteurs. Les uns emploient le 46 R.P., d'autres le 1162 F, le 693.

Le 1162 F est le corps le plus employé, tant par voie buccale que par voie intrarachidienne. Dans ce dernier cas, on emploie une solution à 0,85 %. Pour René Martin, le 693 nécessite des doses moins élevées que le 1162 F, mais s'absorberait et s'éliminerait rapidement.

2° La voie buccale, en usant de doses fractionnées, permet une pénétration du sulfamide dans le L. C. R. où on peut le doser. Il faut donner, déclarent

Marcel Lelong et Tréteau, à propos des méningites à méningocoques, des doses suffisantes pour obtenir dans le L. C. R. une concentration de 5 mmgr. % au minimum et dans les premières heures ce chiffre doit atteindre 10 et même 15 milligrammes. Un de nos cas présentait dans le L. C. R. (observation n° 2) 1 mmgr. 7 % de sulfamide, lors de la guérison chimique et bactériologique. La perméabilité de la barrière méningée pourrait parfois être augmentée (Devernoix) par la morphine ou les extraits de plexus choroïdes. Les états inflammatoires agissent dans le même sens.

Pour Etienne May, Delaunay, Génévrier et Prunet, le 1162 F permettrait d'obtenir des concentrations de sulfamides dans le L. C. R. plus élevées et plus régulières qu'avec le 693.

Comme pour les pleurésies, les voies intramusculaire et intrarectale ne seront que rarement employées et restent des voies d'exception, car elles permettent de faire absorber de moins grandes quantités de médicaments et sont en général inutiles et inefficaces.

3° Pour les méningites à streptocoques et dans les autres méningites, la voie intrarachidienne a été employée par divers auteurs. (Observation n° 1, 3, 4 et 5).

Le sulfapyridine (693), par voie intrarachidienne, donne des accidents tels que troubles sphinctériens ou paraplégies flasques qui souvent ne rétrocedent pas (Luigi, Rathery). *De ce fait, ce médicament ne doit pas être employé par voie intrarachidienne.*

Certains auteurs ont utilisé la Soluseptazine, mais

le médicament habituellement utilisé est le Septoplix à 85 %.

L'utilité de cette voie est difficile à prouver. Devernoix dans sa thèse rapporte 57 guérisons et la voie rachidienne n'a été utilisée que huit fois. Elle paraît utile à Schwœntker ; pour d'autres, elle paraît inutile, soit parce qu'on connaît la diffusibilité des sulfamidés dans l'organisme et leur passage facile dans le L. C. R., soit parce que l'on craint qu'introduit dans le L. C. R., le produit ne s'y diffuse pas uniformément mais s'y diffuse plus ou moins bien et lentement.

En réalité, *la voie intrarachidienne n'est pas à employer seule*, ne permettant pas d'introduire dans l'organisme des doses suffisantes de sulfamidés. De plus, le sulfamidé injecté dans le L. C. R. en élève rapidement la concentration en sulfamide, mais n'y séjourne pas et s'élimine avec rapidité dans le sang.

Comme le dit Durel, c'est en réalité une question d'espèce : lorsque le malade arrive dans le coma, lorsque les symptômes cliniques répondent mal à la thérapeutique buccale ou que l'on trouve des taux de produits insuffisants dans le L. C. R., il faut alors recourir à la voie sous-arachnoïdienne. Dans le cas d'un cloisonnement, il faut chercher le niveau où le médicament doit être injecté.

Dans tous les cas, on injecte en général 20 à 30 centimètres de solutions à 0 gr. 85 % de sulfamide préalablement tiédi au bain-marie.

Les injections intrarachidiennes ne sont pas dangereuses et ne compliquent pas le traitement. Pen-

dant les premiers jours, les ponctions lombaires sont utiles à titre de drainage et de contrôle bactériologique. La possibilité d'une diminution de la perméabilité méningée est ainsi évitée.

4° La tolérance médicamenteuse. — Le traitement d'emblée massif sera pratiqué devant toute hyperleucocytose du L. C. R. même sans germes.

Pour Marcel Lelong, toute dose inférieure à 4 grammes est inefficace. Ce traitement d'attaque poursuivi 4 jours, on passera au traitement d'entretien en se fiant sur :

- les signes cliniques,
- la stérilisation du liquide,
- la clarification du liquide,
- la substitution à la polynucléose rachidienne d'une lymphocytose.

L'étude du L. C. R. permet seule ainsi un diagnostic précoce, une surveillance active et un dosage du sulfamide dans le L. C. R. Lemieré estime d'ailleurs que ce dosage est inutile dans la majorité des cas.

La thérapeutique, enfin, sera poursuivie assez longtemps (traitement de surveillance) par exemple une semaine après la guérison clinique et cyto bactériologique. L'observation de R. Martin et Delaunay montre la nécessité de ce fait et, de plus, montre que les sulfamides ne confèrent aucune immunité.

5° Enfin, la plupart du temps, il s'agit non pas de méningites à streptocoques primitives, mais de méningites otogènes. *La nécessité d'une intervention sera discutée* et celle-ci sera exécutée selon les indications.

Elle aura, le plus souvent, pour but de supprimer un foyer osseux infecté, source de la méningite à streptocoques. On pourra ainsi, selon les cas, ne pas intervenir ou pratiquer un évidement pétromastoïdien ou une opération visant le labyrinthe.

Le drainage des méninges par voie atloïdienne ou le plus souvent par ponctions lombaires répétées est à associer au traitement médical. Nous ne pouvons discuter la nécessité et les techniques de ces diverses interventions qui sont du domaine du spécialiste et qui ont été précisées par Devernoix dans son excellente thèse en 1938.

Dans nos observations, plusieurs interventions furent pratiquées (observations n° 1, 3, 5 et 6) et, associées au traitement médical, hâtèrent la guérison.

CONCLUSIONS

I. — L'action bactériostatique des dérivés azoïques et sulfamidés vis-à-vis des streptocoques peut être étudiée in vitro et sur les animaux de laboratoire sans que cette action soit toujours superposable aux données cliniques.

II. — Ces corps, circulant dans l'organisme à l'état libre ou combiné, se retrouvent dans le sang, le L. C. R., les épanchements pleuraux et dans tout le « milieu intérieur ».

III. — La guérison des pleurésies purulentes à streptocoques de l'enfant, est, dans la majorité des cas, obtenue par la sulfamidothérapie.

IV. — L'intervention chirurgicale est souvent évitée par le traitement sulfamidothérapique; effectuée, elle est favorisée et complétée par les sulfamides.

V. — La prise des sulfamides doit être précoce, intense, fractionnée, courte et dégressive.

VI. — La voie buccale suffit dans la majorité des cas, mais la voie pleurale est parfois indiquée.

VII. — La thérapeutique par les dérivés azoïques ou sulfamidés doit être associée aux prescriptions habituelles d'hygiène et de régime. Elle doit être surveillée cliniquement et radiologiquement jusqu'à guérison complète.

VIII. — Les accidents observés sont rares et consistent surtout en phénomènes d'intolérance digestive.

IX. — Les méningites purulentes à streptocoques primitives ou otogènes sont favorablement influencées par les dérivés sulfamidés ou azoïques.

X. — La voie buccale représente la principale voie d'introduction du médicament qui doit être employé à doses élevées.

Dans certains cas, on lui associe la voie intrarachidienne pour l'introduction de 1162 F, et jamais de 693.

XI. — Dans les cas de méningites otogènes, il faut associer au traitement médical le traitement O. R. L. des lésions otitiques, sources d'infections.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
REBATTU,

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 Mai 1941.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie complète, nous renvoyons à l'ouvrage du Docteur DUREL, sur les sulfamides (Paris, Baillière, 1940) et à la thèse du Docteur TROMPETER : « Etude de quelques cas chirurgicaux traités par la chimiothérapie » (Paris, 1939).

Pleurésies purulentes à streptocoques

BICKEL. — « Le sulfanamide et ses dérivés en thérapeutique » (Genève).

J.L. BROWN. — Prontosil by intrapleural route 2 cases of streptococcal (*Brit. M. J.*, I : 1157, June 5 1937).

P. DELORE et GALY. — Atélectasie pulmonaire avec collapsus au cours d'une pleurésie, guérison par chimiothérapie d'une empyème streptococcique (benzyl-sulfanilamide et rubiazol) (*Lyon Méd.*, 163 : 381-391, 2 avril 1939).

N. FIESSINGER, M. ALBEAUX-FERNET et R. TIFFENEAU. — L'évolution cyto bactériologique de deux pleurésies suppurées à streptocoques traitées par les dérivés sulfamidés (Communic. faite au cours de la séance du 28 oct., *Bull. et Mém. Sté Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 4 novembre 1938, n° 30, 14 nov. 1938, p. 1562).

F. P. GAY et A. R. CLARK — On mode of action of sulfanilamide in experimental streptococcus empyema. (*J. Experm. Med.* 66 535-548 nov. 1937).

- LACAILLE. — Contribution à l'étude de la chimiothérapie des streptococcies (*Thèse* Lyon 1936).
- LEMÈRE, Mlles BONNENFANT et DUFRESNE. — Epanchement pleural séro-fibrineux avec pullulation streptococcique (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 10 avril 1940).
- LAFFERA et LONGUET. — Le traitement exclusivement médical des pleurésies purulentes à streptocoques par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine (*Lyon Méd.* 27 nov. 1938, p. 573).
- L. J. LEAHY. — Use of sulfanilamide in hemolytic streptococcie empyema. (*New-York State. J. Med.* 40 : 347-362, 1-3-40).
- G. LE MER et R. LISGOET. — Pleurésies purulentes à streptocoques traitées par le rubiazol. (*Société de Méd. Militaire Française*, stance du 13 mai 1937, in *Société de Méd. Militaire Franç.*, 31^e ann., n° 5, mai 1937).
- M. LE RASLE. — La chimiothérapie des pleurésies purulentes à streptocoques par les dérivés sulfamidés (*Thèse* de Paris 1939).
- C. W. LESTER. — Sulfanilamide and prontosil in treatment of helolytic streptococcus empyema in children (*Am. J. Surg.* 43 : 153-155, janvier 1939).
- LÉVY-VALENSI et S. DE SÈZE et INBONA. — Pleurésie purulente à streptocoques guérie médicalement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. (Communication faite au cours de la séance du 24 juin, *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, séances des 1-7-38 et 11-7-38, p. 1198).
- W. MARIE-NELLY. — Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dans le traitement médical des pleurésies purulentes à streptocoques (*Thèse* Paris 1936).

- R. A. MARQUEZY et C. LAUNAY et R. PERROT et E. MAGE,
— Deux cas de pleurésies purulentes à streptocoques chez des nourrissons traités et guéris par le 1162 F en ingestions et injection intra-pleurale (*Bull. Soc. Pédiat. de Paris* 36 : 599-604, oct. 1938),
- P. MELNOTTE et P. BRIQUEL. — Du traitement des pleurésies purulentes à streptocoques (prontosil chrysoïdien dérivative) (*Rev. Méd. de Nancy* 64 : 555-566 au 1 1936).
- W. F. NICHOLSON. — Treatment of streptococcal empyema with intra-pleural sulfanilamides experimental study in rabbits (*Brit. M. J.* I : 115-117-15-1-38).
- J. PINES. — Les pleurésies purulentes à streptocoques et la carboxy-sulfamido-chrysoïdine (*La Médecine* nov. 1940, n° 7, p. 47).
- Les pleurésies purulentes à streptocoques et la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. (*Thèse* Paris 1939, in *Revue de Médecine* n° 12, janvier-février 1940).
- L. TIXIER et M. ECK. — Trois cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéries par l'ingestion de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine rubiazol (*Bull. Soc. de Pédiat. de Paris*, 35 : 493-502, octobre 1935 in *Revue Franç. Pédiat.* XII-I 1936).
- EILL HALLE. — Pleurésie purulente à streptocoques
- WEILL HALLE, LAUTMANN-COCHEMÉ. — Pleurésie purulente à streptocoques, guérison par les sulfamides (*Société de Pédiatrie* du 5 juillet 1938).

Méningites purulentes à streptocoques

- J. D. AITCHINSON. — Pneumococcal meningitis complicating pneumococcal empyema treated unsuccessfully with M. et B. 693 (*Lancet* I : 1436-24-6-39).
- R. BADOLLE et A. DUBOIS — Pleurésie purulente traitée par le rubiazol (*Lyon Médical* 159 : 335-337, 21 march 1937).

P. LÉVY-VALENSI et S. DE SÈZE et J. PINES. — Le traitement médical des pleurésies purulentes non tuberculeuses (carboxy-sulfamido chrysoïdine) (*Presse Méd.* 47 : 1309-1311 2-9-39).

J. M. TEASDALE. — Pneumococcal peritonitis with bilateral pneumococcal empyemeta Treatment with M. et B. 693 recovery (*Brit. M. J.*, I : 1179, 10-6 39), *Méningites purulentes à streptocoques* — Nous renvoyons pour la bibliographie complète, à l'excellente thèse de Duvernoix.

« Pronostic et traitement des méningites septiques et otogènes par le 1162 F. *Thèse de Paris* 1938.

La Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 5 avril 1940 est une excellente mise au point de l'emploi des sulfamides dans les processus méningés à laquelle nous renvoyons aussi.

CAUSSÉ-LOISEAU et GRISELTRECHT. — Méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques, traitée uniquement tpar un colorant azoïque. *Société laryng. Hôpitaux Paris*. Séance du 8 juillet 1935.

CATHORNE — La méningite streptococcique. *The Lancet* n° 5975, 5 mars 1938, p. 578-580.

DEBRÉ, OMBRÉDANNE, THIROLOIX et GRENET. — Traitement des méningites streptococciques par le para-amino-sulfamide. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, Séance du 24 juin 1938.

MARTIN et DELAUNAY. — L'action du para-aminophényl-sulfamide dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. *Presse Médicale* du 6 octobre 1937.

PHILIPP, BOISSERIE, LACROIX. — Un cas de méningite à streptocoques d'origine auriculaire guéri par l'injection intrarachidienne d'aminophényl sulfamide. *Société de Médecine infantile de Bordeaux et du Sud-Ouest*, séance du 17 novembre 1937, in *Journal de Médecine de Bordeaux* du 7 au 14 mai 1938.

PINARD et MACHIBRO (J.-R.). — Un cas de méningite streptococcique otogène post-opératoire guérie par le traitement sulfamidé. *Société Laryng. hôpitaux de Paris*, 22 mars 1938.

ROUGET et VAIDIE. — Deux cas de méningite à germes associés. Guérison par le rubiazol. *Annales d'oto-laryng.*, septembre 1936, p. 215,

SAVY (Paul) — Traité de thérapeutique clinique (Masson 1940).

SCHWENTKER (F.-F.), ELASON, MORGAN, LINDSAY et LONG. — Emploi du p-amino-benzène-sulfamide et de ses dérivés dans le traitement de la méningite à streptocoques hémolytiques. *Bull. Johns Hopk Hosp.* T. 60, n° 4, avril 1937, p. 297-306.

VITENSON et KOUSTARM (G.) — Un cas de méningite streptococcique traitée par le protosil. *The Lancet*, n° 3028, 10 avril 1937, p. 870-871.

TABLE DES MATIERES

Chapitre premier. — Rappels cliniques et expérimentaux sur les sulfamides.....	9
Chapitre II. — Observations de pleurésies purulentes à streptocoques guéries par les sulfamides.....	19
Chapitre III. — Observations de méningites à streptocoques guéries par les sulfamides.....	39
Chapitre IV. — Thérapeutique chimiothérapique des pleurésies purulentes à streptocoques.....	55
1° Sulfamides à employer	55
2° Mode d'emploi et posologie.....	56
3° Conduite clinique et bactériologique du traitement.....	61
4° Incidents et accidents du traitement.....	62
Chapitre V. — Traitement des méningites purulentes à streptocoques	65
CONCLUSIONS.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	73

